Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-07-22

# Epstein-Barr Virus-infected Cells in IgG4-related Lymphadenopathy With Comparison With Extranodal IgG4-related Disease

Takeuchi, Mai

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2015-03-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第6393号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006393

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

学位論文の内容要旨

# Epstein-Barr Virus-infected Cells in IgG4-related Lymphadenopathy With Comparison With Extranodal IgG4-related Disease

# IgG4関連リンパ節症におけるEBV感染細胞の検討ならび節外のIgG4関連疾患との比較

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
病理診断学
(指導教員：伊藤　智雄教授)

竹内　真衣

【背景・目的】

IgG4関連疾患は近年確立された新しい疾患概念であり、臨床病理学的に様々な特徴的な所見を有する。病態形成機序についてはまだ十分には解明されていないが、T helper 2 (Th2)ならびregulatory T (Treg)細胞の分泌するサイトカインが重要であると考えられている。Epstein-Barr virus (EBV)はヒトヘルペスウイルスの1種で、成人の90%以上が既に感染していると考えられている。免疫不全状態ではEBVの再活性化がみられ、癌やリンパ腫など多彩な腫瘍の発生に重要な役割を果たすとされている。

過去にEBVの再活性化を伴うIgG4関連リンパ節症の一例報告がみられたが、その後IgG4関連疾患とEBVの関連性についてはほとんど検討がなされていなかった。本論文ではIgG4関連リンパ節症ならび節外のIgG4関連疾患についてEBV感染細胞の頻度や分布について検討した。

【材料・方法】

ホルマリン固定パラフィンブロックを用い、31例のIgG4関連リンパ節症、9例のIgG4関連涙腺炎、10例のIgG4関連唾液腺炎、2例のIgG4関連皮膚疾患、3例の自己免疫性膵炎に対してEBV-encoded RNA (EBER)のin situ hybridizationを施行した。また、比較対照群として22例の反応性リンパ節症についてもEBER-ISHを施行した。EBER陽性細胞が0.5cm$^2$あたり10個を超える症例をEBV陽性と判定した。

【結果】

31例のIgG4関連リンパ節症のうち、18例(58%)の症例がEBV陽性と判定された。対照群として用いたほぼ同年齢層の反応性リンパ節症では22例中4例 (18.1%)でEBV陽性であり、IgG4関連疾患と比較して有意に低率であった (P<0.01)。IgG4関連疾患は形態学的にtype Iからtype Vの5種類に分類する事ができ、今回使用した症例はtype I (3例)、type II (4例)、type III (8例)、type IV (16例)、type V (0例)に分類されたが、形態学的な差異とEBVの陽性率には明らかな相関はみられなかった。type IVのIgG4関連リンパ節症については顎下リンパ節に限局する症例と節外病変や多発リンパ節腫長を伴う症例の2群に分ける事ができるが、顎下リンパ節に限局する症例ではEBV陽性率は0% (0/4例)であったが節外病変を伴うものは75% (9/12例)、多発リンパ節腫脹を伴うものは全例(2/2例)でEBV陽性であった。EBER陽性細胞の分布については、ほとんどの症例では濾胞間に散在性に認められたが、type IIIの2例ではびまん性に陽性細胞が認められた。また、type IVの1例では濾胞内に限局する像が認められた。

節外のIgG4関連疾患については、涙腺において9例中3例 (33%)でEBV陽性例が認められた。また、顎下腺においては10例中2例 (20%)に陽性例がみられた。一方で、皮膚と膵臓ではいずれも少数例の検討ではあるが全例陰性であった。

【考察】

IgG4 関連リンパ節症の半数例以上で EBV 陽性例が認められ、予想よりも高率であった。形態学的な分類と EBV 陽性率の間に相関は認められなかったが、type Ⅲと type Ⅳの一部で EBER 陽性細胞の特徴的な分布が認められた。

type Ⅳに分類される IgG4 関連リンパ節症は通常は顎下リンパ節に限局し緩徐な経過を辿る症例が多いが、一部の症例では経過観察中に節外臓器や他のリンパ節に IgG4 関連疾患の進展を伴うことがある。顎下リンパ節に限局する症例群と節外臓器や他のリンパ節に病変を形成する症例群で EBV 陽性率を比較すると、有意に後者の陽性率が高く EBV の陽性の有無が病勢を反映する可能性が示唆された。

節外の IgG4 関連疾患については、涙腺と唾液腺では陽性例が見られたものの膵臓と皮膚では少数検討ではあるが全例陰性であり、臓器ごとに異なる陽性率を示した。陽性率が異なる理由は現時点では不明であるが、IgG4 関連疾患は罹患臓器によって少しずつ異なる病理学的特徴を有することが知られており、病態形成の過程に何らかの違いがある可能性が考えられる。

EBV の再活性化の原因としては、IgG4 関連疾患の好発年齢が 50～60 代であり本研究で用いた症例の年齢も平均 64.5 歳であった事から、加齢による免疫機能の低下が一因である事が推測された。しかしながら、同年齢層の反応性リンパ節炎の患者の EBV 陽性率を検討すると IgG4 関連リンパ節症よりも有意に陽性率が低い事から、単純に加齢のみで説明する事は難しいと考えられた。IgG4 関連疾患においては病変部で Treg 細胞の産生するサイトカインの発現が上昇している事が知られており、免疫抑制性に働く T 細胞の活性化により局所的な免疫不全状態になっている可能性が考えられるが、今後の検証が必要である。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

# 論文審査の結果の要旨

| 受付番号 | 甲 第２５０８号 | 氏　名 | 竹内　真衣 |
|---|---|---|---|
| 論文題目<br>Title of Dissertation | Epstein-Barr Virus-infected Cells in IgG4-related Lymphadenopathy With Comparison With Extranodal IgG4-related Disease<br><br>IgG4 関連リンパ節症における EBV 感染細胞の検討ならび節外の IgG4 関連疾患との比較 | | |
| 審査委員<br>Examiner | 主　査　横崎　宏<br>Chief Examiner<br>副　査　丹生　健一<br>Vice-examiner<br>副　査　西　愼一<br>Vice-examiner | | |

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

IgG4 関連疾患は近年確立された新しい概念であり、臨床病理学的に様々な特徴的所見を呈する。病態形成機序についてはまだ十分には解明されていないが、T helper 2 (Th2) ならび regulatory T (Treg) 細胞の分泌するサイトカインが重要であると考えられている。Epstein-Barr virus (EBV) はヒトヘルペスウイルスの１種で、成人の 90%以上が既に感染していると考えられている。免疫不全状態では EBV の再活性化がみられ、癌やリンパ腫など多彩な腫瘍の発生に重要な役割を果たすとされている。過去に EBV の再活性化を伴う IgG4 関連リンパ節症の一例報告がみられたが、その後 IgG4 関連疾患と EBV の関連性についてはほとんど検討がなされていなかった。本研究では IgG4 関連リンパ節症ならび節外の IgG4 関連疾患について EBV 感染細胞の頻度や分布について検討した。用いた材料は IgG4 関連リンパ節症 31 例、IgG4 関連涙腺炎 9 例、IgG4 関連唾液腺炎 10 例、IgG4 関連皮膚疾患 2 例、自己免疫性膵炎 3 例および比較対照群として反応性リンパ節症 22 例のホルマリン固定パラフィン包埋組織検体であり、EBV-encoded RNA (EBER)の *in situ* hybridization を施行した。EBER 陽性細胞が 0.5 $cm^2$ あたり 10 個を超えるものを EBV 陽性症例と判定した。得られた結果は以下のごとくである。

１）IgG4 関連リンパ節症 31 例のうち 18 例（58%）が EBV 陽性症例と判定された。対照群として用いたほぼ同年齢層の反応性リンパ節症では 22 例中 4 例（18.1%）で EBV 陽性であり、IgG4 関連疾患と比較して有意に低率であった（$P < 0.01$）。

２）IgG4 関連疾患は形態学的に type I から type V の 5 種類に分類する事ができ、今回解析した症例の内訳は type I（3 例）、type II（4 例）、type III（8 例）、type IV（16 例）、type V（0 例）であったが、形態学的な差異と EBV の陽性率には明らかな相関はみられなかった。

３）Type IV の IgG4 関連リンパ節症について顎下リンパ節に限局する症例と節外病変や多発リンパ節腫長を伴う症例の 2 群に分けると、顎下リンパ節限局症例では EBV が確認されなかった一方で、節外病変を伴うものは 75%（9/12 例）、多発リンパ節腫脹を伴うものは全例（2/2 例）EBV 陽性であり、EBV の陽性の有無が病勢を反映する可能性が示唆された。

４）EBER 陽性細胞の分布については、ほとんどの症例では濾胞間に散在性に認められたが、type III の 2 例ではびまん性に陽性細胞が認められた。また、type IV の 1 例では濾胞内に限局する像が認められた。

５）節外の IgG4 関連疾患については、涙腺において 9 例中 3 例（33%）で EBV 陽性例が認められた。また、顎下腺においては 10 例中 2 例（20%）に陽性例がみられた。一方、

皮膚と膵臓ではいずれも少数例の検討ではあるが全例陰性であった。陽性率が異なる理由は現時点では不明であるが、IgG4 関連疾患は罹患臓器によって少しずつ異なる病理学的特徴を有することが知られており、病態形成の過程に何らかの違いがある可能性が考えられた。

なお、EBV の再活性化の原因としては、IgG4 関連疾患の好発年齢が 50〜60 代であり本研究で用いた症例の年齢も平均 64.5 歳であった事から、加齢による免疫機能の低下が一因である事が推測された。しかしながら、同年齢層の反応性リンパ節炎の患者の EBV 陽性率を検討すると IgG4 関連リンパ節症よりも有意に陽性率が低い事から、単純に加齢のみで説明する事は難しいと考えられた。IgG4 関連疾患においては病変部で Treg 細胞の産生するサイトカインの発現が上昇している事が知られており、免疫抑制性に働く T 細胞の活性化により局所的な免疫不全状態になってい可能性が考えられるが、今後の検証が必要と見なされた。

本研究は、IgG4 関連リンパ節症ならびに IgG4 関連疾患を臨床病理学的に解析したものであるが、従来殆ど検討がなされなかった EBV 感染との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。